

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-039221  
(43)Date of publication of application : 19.02.1993

(51)Int.Cl. A61K 31/435  
// C07D471/04

(21)Application number : 03-187305

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 26.07.1991

(72)Inventor : TAKATANI MUNEO

KOZAI YOSHIO  
TOMIMATSU KIMINORI

(30)Priority

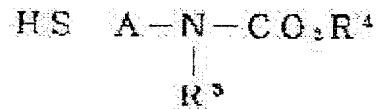
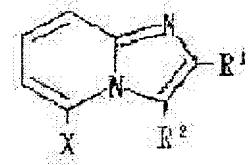
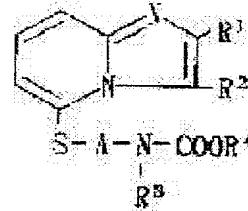
Priority number : 40220296 Priority date : 30.07.1990 Priority country : JP  
40312127 27.05.1991 JP

## (54) ARTERIALIZATION INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an arterialization inhibitor, containing an imidazo[1,2-a]pyridine derivative as an active ingredient and useful as a therapeutic and preventive agent for tumors, inflammations, etc.

CONSTITUTION: An arterialization inhibitor is obtained by including a compound expressed by formula I [A is straight-chain or branched chainlike 1-15C hydrocarbon group (which may have a substituent group at the branched part) which may contain ethereal oxygen at an any possible position); R1 and R2 are H, (substituted)hydrocarbon group, halogen, nitro, nitroso, (protected)amino, alkoxy carbonyl or alkyl carbamoyl; R3 is H or (substituted)hydrocarbon group or, together with C atom of A, forms a ring; R4 is (substituted)hydrocarbon] or its pharmaceutically permissible salt, e.g. 5-[2-methoxycarbonylamino)ethylthio]imidazo[1,2-a]pyridine as an active ingredient. The aforementioned compound is obtained by reacting a compound expressed by formula II (X is Cl, Br or I) with a compound expressed by formula III in the presence of a basic compound in a solvent.



6/7  
(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-39221

(43)公開日 平成5年(1993)2月19日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup> A 61 K 31/435	識別記号 A B N A B G A B L A B X A D A	序内整理番号 7252-4C 7252-4C 7252-4C 7252-4C 7252-4C	F I	技術表示箇所
---	---	---	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数1(全18頁) 最終頁に続く

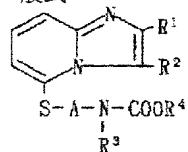
(21)出願番号 特願平3-187305	(71)出願人 000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日 平成3年(1991)7月26日	(72)発明者 高谷 宗男 京都府京都市右京区谷口園町6番地の1
(31)優先権主張番号 特願平2-202963	(72)発明者 香西 義雄 大阪府豊中市清風荘1丁目9番5号
(32)優先日 平2(1990)7月30日	(72)発明者 富松 公典 大阪府箕面市如意谷3丁目7番E-104号
(33)優先権主張国 日本(JP)	(74)代理人 弁理士 青山 葵 (外1名)
(31)優先権主張番号 特願平3-121277	
(32)優先日 平3(1991)5月27日	
(33)優先権主張国 日本(JP)	

(54)【発明の名称】 血管新生阻害剤

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 腫瘍、炎症等に対して治療、予防薬として有用な血管新生阻害剤を提供する。

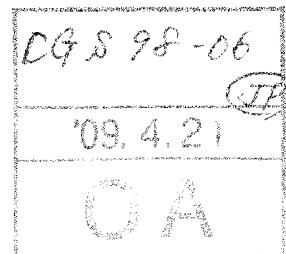
【構成】 図示の一般式



〔式中、AはC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキレン基(任意の位置にエーテル状酸素を含んでいてよい)等であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素原子、炭化水素基、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルカルバモイル基を、R<sup>3</sup>は水素または炭化水素基を、R<sup>4</sup>は炭化水素基を示し、あるいはR<sup>3</sup>とAの炭素原子とで環を形成してもよい〕で表されるイミダゾ[1,2-a]ピリジン誘導体を含有する血管新生阻害剤。

【効果】 上記化合物およびその塩を含有する血管新生

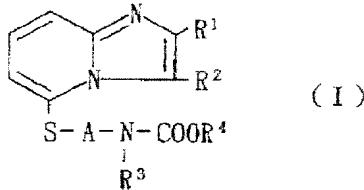
阻害剤は優れた作用を有し、この作用に基づきヒトおよび哺乳動物における腫瘍、慢性関節リウマチなどに対する治療、予防剤などの医薬として有用である。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式

## 【化1】



[式中、Aは任意の可能な位置にエーテル状酸素を含んでいてもよい二価の直鎖または分枝鎖状のC<sub>1-15</sub>炭化水素基であって、該炭化水素基の分枝部分に置換基を有していてもよく、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または相異なり、水素、置換基を有していてもよい炭化水素基、ハロゲン、ニトロ基、ニトロソ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルカルバモイル基を、R<sup>3</sup>は水素または置換基を有していてもよい炭化水素基を、あるいはAの炭素原子と環を形成していてもよく、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩を含有する血管新生阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規な血管新生阻害剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術および課題】血管新生は、胚発生、女性性周期による排卵または胎盤形成など、ヒトまたは動物の通常の生理的状態、創傷治癒、炎症などの修復過程および毛細血管が急激に増殖、増大して組織に対して重篤な損傷をもたらす多くの病的状態などに起ることが知られている。このような毛細血管の病的増加による疾患としては、眼科領域における糖尿病性網膜症、後水晶体線維増殖症、角膜移植に伴う血管新生、緑内症、眼腫瘍およびトロコマなどが、皮膚科領域における乾せんおよび化膿性肉芽腫などが、小児科領域における血管腫および線維性血管腫などが、外科領域における肥大性はん瘻および肉芽などが、内科領域におけるリューマチ性関節炎および浮腫性硬化症などが、心臓疾患におけるアテローム性動脈硬化症などが、あるいは各種腫瘍などが知られている。特に、糖尿病性網膜症およびトロコマにおける異常な血管新生の増加は多くの人々を失明に追いやる、また、リューマチ性関節炎においては関節における異常な血管新生が関節中の軟骨の破壊を起こし、多くの人を悩ましている。したがって、このような血管新生の異常増殖を伴う疾患の治療、予防薬として有用な化合物の開発が望まれている。また、腫瘍の急速な増殖進展は、腫瘍細胞の産生する血管新生因子により誘導される新生血管形成によると考えられており、血管新生阻害剤は各種腫瘍に対する新しい治療薬になると期待され、血

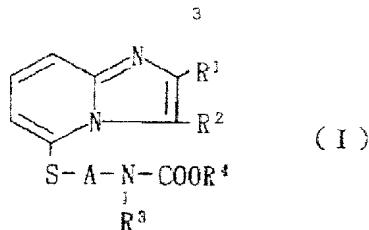
管新生阻害剤の探索研究が開始されている[ジェイ・フォルクマン(J. Folkman), アドバンシス・イン・キャンサー・リサーチ(Advances in Cancer Research)、43、175(1985)、ジョージ・クライン(George Klein)およびシドニー・ワインハウス(Sidney Weinhouse)編集]。すでに、ヘパリンまたはヘパリンフラグメントとコチゾンをはじめとする、いわゆる血管新生阻害ステロイド(angiostatic steroid)との併用によって血管新生が阻害されることが知られている[ジェイ・フォルクマンら(J. Folkman et al.)、サイエンス(Science)、221、719(1983); ジェイ・フォルクマンら(J. Folkman et al.)、Annals of Surgery、206、374(1987)]。さらに、α、βおよびγ-サイクロデキストリン硫酸化物、特に、β-サイクロデキストリンテトラデカ硫酸塩またはヘパリンと、先に述べた血管新生阻害ステロイド、スマギリンまたはコラーゲン合成阻害剤などとの併用使用によって相乗的に血管新生阻害活性が発現することが認められている[ディ・イングバーおよびジェイ・フォルクマン(D. Ingber and J. Folkman)、ラボラトリ・インベスティゲーション(Laboratory Investigation)、59、44(1988)]。

【0003】一方、米国特許第4,599,331号にはステロイド(エチアニック・アシッド誘導体)単独使用で血管新生阻害作用が認められると記載されている。しかし、該ステロイドは同時に強い副腎皮質ステロイドホルモン作用を有し、医薬として使用するために大きな障害がある。イミダゾ[1,2-a]ピリジン誘導体についてはこれまで多数の報告があるが、官能基を有するアルキルチオ基がその5位に結合している化合物に関する薬理作用については報告が少ない。特に該官能基としてカルバミン酸エステルを有するものは、ヨーロッパ特許出願P 87108189.9号に5-[2-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジンと5-[2-(N-クロロアセチルカルバモイルオキシ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジンが優れた抗菌作用を有するセフェム剤の合成原料として報告されているだけであり、そのものの薬理作用については何ら記載されていない。本発明者らは、5位に置換基を有するイミダゾ[1,2-a]ピリジン誘導体を種々合成し、その薬理作用を研究した結果、それらの中にすぐれた血管新生阻害作用を見いだし、本発明を完成した。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、式

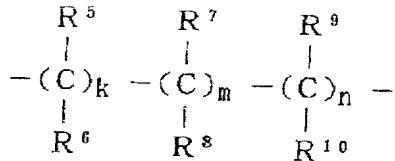
## 【化2】



[式中、Aは任意の可能な位置にエーテル状酸素を含んでいてもよい二価の直鎖または分枝鎖状のC<sub>1-15</sub>炭化水素基であって、該炭化水素基の分枝部分に置換基を有していてもよく、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または相異なり、水素、置換基を有していてもよい炭化水素基、ハロゲン、ニトロ基、ニトロソ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキカルバモイル基を、R<sup>3</sup>は水素または置換基を有していてもよい炭化水素基を、あるいはAの炭素原子と環を形成していてもよく、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩を含有する血管新生阻害剤を提供するものである。

【0005】式(I)中、Aで示される基としては、たとえば、式

【化3】



[式中、k、mおよびnはそれぞれ0～5の整数を示し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は各々水素、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基、アリール基または複素環基を示し、またR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>あるいはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>あるいはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>は結合して環を形成してもよく、またR<sup>5</sup>あるいはR<sup>7</sup>は各々R<sup>9</sup>あるいはR<sup>10</sup>と結合して環を形成してもよい]で表わされる基、式—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—で表される基または式

【化4】



[式中、oおよびpはそれぞれ0～5の整数を示す]で表わされる基などが挙げられる。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で示される低級アルキル基としては、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどの直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6程度のアルキル基が挙げられる。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で示される低級アルケニル基としては、たとえば、ビニル、アリル、2-ブチニル、3-ブ

テニルなどの炭素数2～6程度の低級アルケニル基が挙げられる。該低級アルキル基および低級アルケニル基が有していてもよい1ないし5個の置換基としては、たとえば、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルコキシ、アリールオキシ、カルバモイル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキカルバモイルなどが挙げられる。該ハロゲンとしてはフルオロ、ブロモ、クロロ、ヨードが挙げられる。

【0006】前記置換基としての低級アルキルアミノ基としては、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、ブロピルアミノ、ブチルアミノなどのアルキル部の炭素数が1～6程度であるN—モノアルキルアミノ基および、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノなどの各アルキル部の炭素数が1～6程度であるN,N-ジアルキルアミノ基が挙げられる。前記置換基としての環状アミノ基としては、たとえば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、ホモピペラジノなどの4ないし7員の環状アミノ基が挙げられる。前記置換基としての低級アルコキシ基としては、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシなどの直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。前記置換基としてのアリールオキシ基としては、たとえば、フェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基などが挙げられる。前記置換基としての低級アルコキシカルボニル基としては、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのアルコキシ部の炭素数が1～6程度のアルコキシカルボニル基が挙げられる。前記置換基としての低級アルキカルバモイル基としては、たとえば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ブロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなどのアルキル部の炭素数が1～6程度であるN—モノアルキカルバモイル基および、たとえば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイルなどの各アルキル部の炭素数が1～6であるN,N-ジアルキカルバモイル基が挙げられる。

【0007】R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で示されるアラルキル基としては、たとえば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのアルキル部の炭素数が1～6程度であるフェニル低級アルキル基、(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなどのアルキル部の炭素数が1～6程度であるナフチル低級アルキルなどが挙げられる。フェニル低級アルキル基のフェニル部およびナフチル低級アルキル基のナフチル部はたとえば、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、

低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基などの置換基を1～4個有していてよい。該置換基のハロゲンとしては、フルオロ、ブロモ、クロロ、ヨードが挙げられる。低級アルキル基、低級アルケニル基としては前記したR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で示される低級アルキル基、低級アルケニル基と同様な基が例示される。低級アルコキシ基としては、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシなどの直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。低級アルコキシカルボニル基としては、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのアルコキシ部の炭素数が1～6程度のアルコキシカルボニル基が挙げられる。低級アルキルカルバモイルとしては、たとえば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなどのアルキル部の炭素数が1～6程度であるN-モノアルキルカルバモイル基および、たとえば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイルなどの各アルキル部の炭素数が1～6程度であるN,N-ジアルキルカルバモイル基が挙げられる。

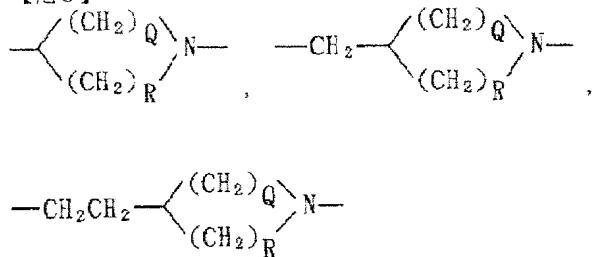
【0008】R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で示されるアリール基としては、たとえば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの炭素数6～14のアリール基である芳香族単環式、二環式もしくは三環式炭化水素基が用いられ、複素環基としてはたとえば、チエニル、フリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニルなどのイオウ、酸素、窒素などのヘテロ原子を1～4個含有する芳香族単環式もしくは二環式ヘテロ環基で炭素原子を介して結合するものが挙げられる。該アリール基、複素環基は、たとえばハロゲン、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基などの置換基を1～4個、好ましくは、1または2個有していてよい。該置換基におけるハロゲンとしてはフルオロ、ブロモ、クロロ、ヨードなどが挙げられる。低級アルキル基としては前記した炭素数1～6程度のアルキル基が挙げられ、また、低級アルケニル基としては前記の炭素数2～6程度の低級アルケニル基が挙げられる。低級アルコキシ基としては炭素数1～6程度のアルコキシ基が挙げられ、低級アルコキシカルボニル基としてはアルコキシ部の炭素数が1～6程度であるアルコキシカルボニル基が挙げられ、低級アルキルカルバモイル基としてはアルキル部の炭素数が1～6程度であるN-モノアルキルカルバモイル基および各アルキル部の炭素数が1～6程度であるN,N-ジアルキルカルバモイル基が挙げられ

る。これらの基としては具体的には前記のアラルキル基におけるフェニル部の置換基としての低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルカルバモイル基と同様な基が例示される。オキソ基を有するアリール基としては、たとえば、ベンゾキノニル、ネフトキノニル、アンスラキノニルなどが挙げられる。R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>あるいはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>が結合して形成する環は、たとえばシクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサンなどのC<sub>3-8</sub>シクロアルカンなどであり、R<sup>5</sup>あるいはR<sup>7</sup>が各々R<sup>9</sup>あるいはR<sup>10</sup>と結合して形成する環は、たとえばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどのC<sub>3-8</sub>シクロアルカンなどである。

【0009】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における置換基を有していてよい炭化水素基としては、たとえば、前記Aで示される基における置換基を有していてよい低級アルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基およびアリール基が挙げられる。また、ハロゲンとしてはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。保護されていてよいアミノ基としては、たとえば、アミノ基、アシルアミノ基が挙げられる。該アシルアミノ基のアシル基としては、-C<sub>1-4</sub>OR<sup>4</sup>または-C<sub>2-4</sub>O<sub>2</sub>R<sup>4</sup>で示される基、たとえば、低級アルキルカルボニル基(例えはアセチル等のC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基)、アラルキルカルボニル基(例えはベンジルカルボニル等のC<sub>7-10</sub>アラルキルカルボニル基)、アリールカルボニル基(例えはベンゾイル等のC<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基)、低級アルキルオキシカルボニル基(例えはメトキシカルボニル等のC<sub>1-4</sub>アルキルオキシカルボニル基)、アラルキルオキシカルボニル基(例えはベンジルオキシカルボニル等のC<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボニル基)、アリールオキシカルボニル基(例えはフエノキシカルボニル等のC<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニル基)などが挙げられる。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルカルバモイル基としては、前記R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で示されるアラルキル基におけるフェニル部の置換基としての低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルカルバモイル基と同様な基が用いられる。R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>における置換基を有していてよい炭化水素基としては、置換基を有していてよい低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基などが挙げられ、該置換基を有していてよい低級アルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基、アリール基としては前記Aで示される基で例示した基と同様な基が挙げられる。シクロアルキル基としては、たとえば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの炭素数3～8程度のシクロアルキル基が挙げられる。シクロアルキル基の置換基としては、前記Aで述べたごとき置換基を有していてよい

低級アルキル基の置換基と同じもの等が用いられ、その個数は1~5個である。Aにおいて、R<sup>3</sup>とR<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>、あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>7</sup>またはR<sup>8</sup>、あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>9</sup>またはR<sup>10</sup>が結合して環を形成している基としては、たとえば、式

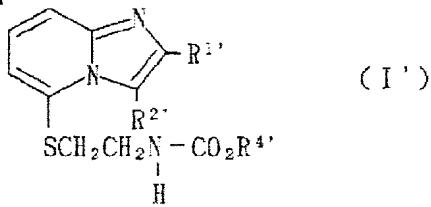
【化5】



[式中、QおよびRはそれぞれ2または3を示す]で表わされる基が挙げられる。

【0010】式(I)の化合物の塩としては酸付加塩が挙げられ、該酸付加塩を形成するのに用いられる酸としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、たとえば酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸などの有機酸が挙げられる。化合物(I)またはその塩は溶媒和物であってもよく、そのような溶媒和物としての溶媒としては、たとえば、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類などが挙げられる。前記式(I)の化合物またはその塩の中で好ましい態様としては、たとえば式

【化6】



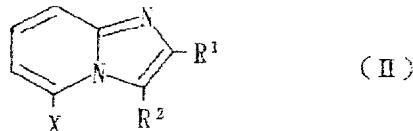
[式中、R<sup>1</sup>は水素または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル基をR<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基または低級アルケニル基を示す]で表わされる化合物またはその塩が挙げられる。式(I)において、R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基、R<sup>2</sup>で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基、R<sup>4</sup>で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基は、それぞれ前記R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>10</sup>で示される基で述べたもの等が、R<sup>4</sup>で示される置換基を有していてもよいシクロアルキル基としては前記R<sup>4</sup>で述べたもの等が用いられる。R<sup>4</sup>は好ましくはC<sub>1~6</sub>アルキル基またはC<sub>1~6</sub>アルケニル基である。化合物(I)は分子内に不斉炭素を有することもあるが、R-配位、S-配位の2種の立体異性体が存在する場

合、その各々あるいはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

【0011】本発明のイミダゾ[1,2-a]ピリジン誘導体(I)またはその塩は、たとえば、以下に示す方法により合成することができる。

(A) 式

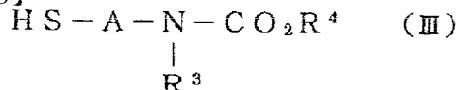
【化7】



(II)

[式中、Xはクロロ、ブロモ、ヨードなどのハロゲンを示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物と式

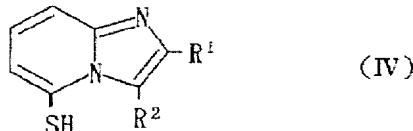
【化8】



20 [式中、A、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物またはその塩とを反応させる。

(B) 式

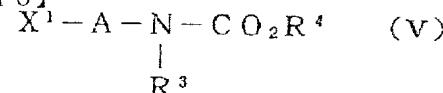
【化9】



(IV)

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物と式

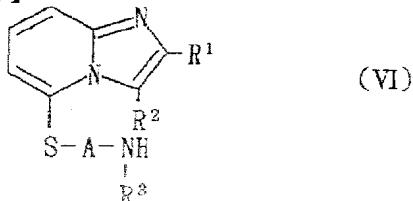
【化10】



[式中、A、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義、X<sup>1</sup>はクロロ、ブロモ、ヨードなどのハロゲン、トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基などの脱離基を示す]で表わされる化合物またはその塩とを反応させる。

【0012】(C) 式

【化11】



(VI)

[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物またはその塩と式

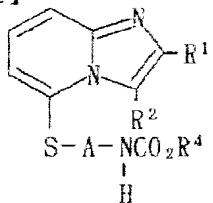
9



[式中、R<sup>4</sup>およびXは前記と同意義]で表わされる化合物とを反応させる。

(D) 式

【化12】



(VIII)

[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物またはその塩と式



[式中、X<sup>1</sup>は前記と同意義を、R<sup>3</sup>は置換基を有してもよい炭化水素基を示す]で表わされる化合物とを反応させる。

【0013】(E) 式

【化13】



(X)

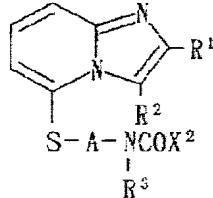
[式中、A、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物と式



[式中、R<sup>4</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物とを反応させる。

(F) 式

【化14】



(XII)

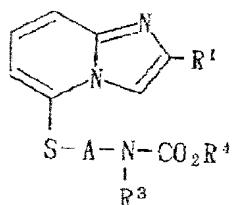
[式中、X<sup>2</sup>はクロルなどのハロゲン、フェノキシ基、イミダゾリル基などの脱離基を示し、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物またはその塩と式



[式中、R<sup>4</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物とを反応させる。

【0014】(G) 式

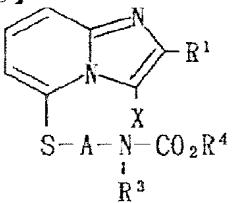
【化15】



(Ia)

[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物またはその塩とハロゲン化剤とを反応させ、式

【化16】

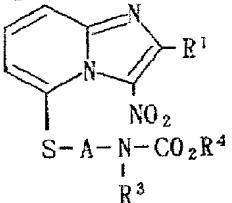


(Ib)

[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>は前記と同意義、Xはハロゲンを示す]で表わされる化合物またはその塩を得る。

(H) 式(Ia)で表わされる化合物またはその塩をニトロ化し、式

【化17】

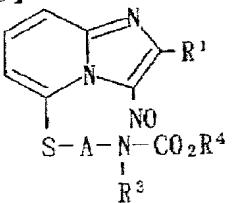


(Ic)

[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物またはその塩を得る。

【0015】(I) 式(Ia)で表わされる化合物またはその塩をニトロソ化し、式

【化18】



(Id)

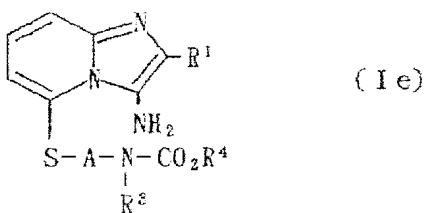
[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物またはその塩を得る。

(J) 式(Ic)あるいは(Id)で表わされる化合物またはその塩を還元し、式

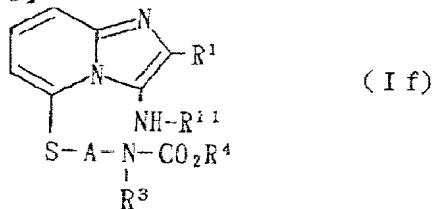
【化19】

11

12



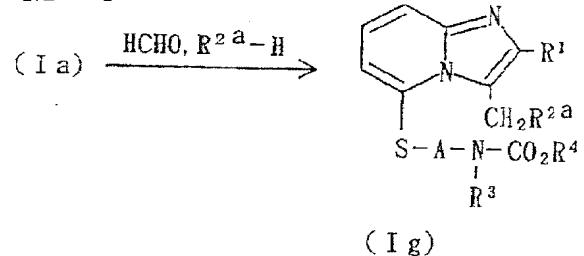
[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物またはその塩を得る。あるいは更に化合物(Ie)またはその塩に化合物(VII)あるいは化合物XCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>[式中X、R<sup>4</sup>は前記と同意義]を反応させて、式【化20】



[式中、R<sup>11</sup>は、-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>あるいは-COR<sup>4</sup>を表わし、A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は前記と同意義]で表わされる化合物またはその塩を得る。

(K) 式

【化21】



[式中、R<sup>2a</sup>は低級ジアルキルアミノ基または環状アミノ基を示し、A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義]に従い、化合物(Ig)またはその塩を得る。

【0016】A法における化合物(II)またはその塩と(III)の反応は、化合物(II)またはその塩に対して化合物(III)を1当量ないし反応に支障ない範囲で過剰に使用し、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性化合物の存在下、溶媒中、-10～+200°Cで行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、水あるいはメタノール、エタノール、プロパンノール等の低級アルコール類、およびアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性の極性溶媒等が挙げられる。反応時間は通常1時間～2日間、好ましくは1時間～8時間である。B法における化合物(IV)またはその塩と(V)の反応は、A法における化合物(II)またはその塩と(III)の反応条件と同様

な条件下に行われる。C法における化合物(VI)またはその塩と(VII)の反応は、化合物(VI)またはその塩に対して化合物(VII)を1当量ないし大過剰使用し、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、またはトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABC<sub>O</sub>)などの有機塩基の存在下、溶媒中、-30～+200°Cで行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性の極性溶媒等が挙げられる。反応時間は、通常10分間～24時間、好ましくは30分間～6時間である。

【0017】D法における化合物(VIII)またはその塩と(IX)の反応は、化合物(VIII)またはその塩に対して化合物(IX)を1当量ないし大過剰使用し、水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在

下、溶媒中、-30～+200°Cで行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性の極性溶媒等が挙げられる。反応時間は、通常30分間～24時間、好ましくは30分間～6時間である。E法における化合物(X)と(XI)の反応は、化合物(X)に対して化合物(XI)を1当量ないし大過剰使用し、無溶媒下もしくは溶媒存在下、-10～+150°Cで行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性の極性溶媒等が挙げられる。反応を促進させるため、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン等の3級アミン類や、三フッ化ホウ素エーテル(BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O)を加えてもよい。反応時間は、通常30分間～24時間、好ましくは30分間～6時間である。F法における化合物(XII)またはその塩と(XI)の反応は、化合物(XII)またはその塩に対して化合物(XI)を1当量ないし大過剰使用し、無溶媒下もしくは溶媒存在下、-30～+200°Cで行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性の極性溶媒等が挙げられる。反応を促進させるため、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン等

50

の3級アミン類を加えてもよい。反応時間は、通常30分間～2.4時間、好ましくは30分間～6時間である。

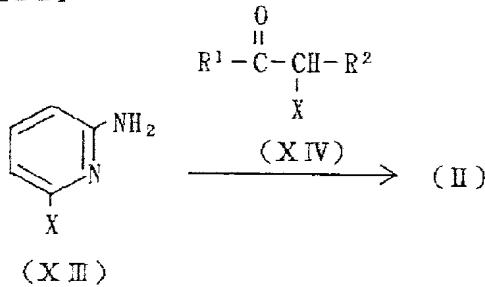
【0018】G法における化合物(Ia)またはその塩とハロゲン化剤との反応は、化合物(Ia)またはその塩に対してハロゲン化剤を1当量ないし大過剰使用し、無溶媒下もしくは溶媒存在下、-20～+150℃で行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸、プロピオン酸等が挙げられる。ハロゲン化剤としては、たとえば、塩素、臭素等のハロゲン分子またはN-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド等のN-ハロゲンコハク酸イミド等のハロゲン化剤が挙げられる。また、該反応に際しては過酸化ベンゾイル等のラジカル反応開始剤を加えてもよい。反応時間は、通常30分間～12時間、好ましくは1時間～12時間である。H法における化合物(Ia)またはその塩のニトロ化反応は、化合物(Ia)またはその塩に対してニトロ化剤を1当量ないし大過剰使用し、無溶媒下もしくは溶媒存在下、-20～+100℃で行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、酢酸、無水酢酸、硫酸等が挙げられる。ニトロ化剤としては、たとえば、発煙硝酸、濃硝酸、混酸(硫酸、発煙硝酸、リン酸または無水酢酸と硝酸)等が挙げられる。反応時間は、通常30分間～1日間、好ましくは30分間～6時間である。I法における化合物(Ia)またはその塩のニトロソ化反応は、化合物(Ia)またはその塩に対してニトロソ化剤を1当量ないし大過剰使用し、無溶媒下もしくは溶媒存在下、-20～+100℃で行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、水、酢酸、プロピオン酸等の低級脂肪酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性の極性溶媒等が挙げられる。ニトロソ化剤としては、たとえば、亜硝酸カリウム、亜硝酸ナトリウム等が挙げられる。該反応は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸等の酸の存在下に行われる。反応時間は、通常30分間～1日間、好ましくは30分間～6時間である。

【0019】J法における化合物(Ic)あるいは(Id)またはその塩の還元反応は化合物(Ic)あるいは(Id)またはその塩に対して還元剤を1当量ないし大過剰使用し、溶媒存在下、-20～+200°Cで行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、酢酸等が挙げられる。還元剤としては、たとえば、鉄と塩酸、亜鉛と酢酸との混合物が挙げられる。また、該反応はたとえばパラジウム黒、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の水添触媒を用い溶媒存在下、水素圧常圧化、一

20~+200°Cで行うことができる。反応時間は、通常30分間~2日間、好ましくは1時間~12時間である。また、(Ie)またはその塩と(VII)の反応、あるいは(Ie)またはその塩とXCOR<sup>4</sup>の反応は、C法における化合物(VI)またはその塩と(VII)の反応条件と同様な条件下に行なわれる。K法における化合物(Ia)またはその塩の低級ジアルキルアミンとホルマリン、環状アミンとホルマリンによるマンニッヒ反応は、化合物(Ia)またはその塩に対してマンニッヒ試薬を1当量ないし大過剰使用し、溶媒存在下、-20~+100°Cで行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、水、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノール等の低級アルコール類、酢酸、プロピオノン酸等の低級脂肪酸類が挙げられる。反応時間は、通常30分間~1日間、好ましくは1時間~12時間である。上記A~K法において、塩を形成する化合物は塩の形で用いてもよく、この様な塩としてはたとえば化合物(I)の塩で述べたものなどが用いられる。

【0020】A～K法で用いられる原料において、化合物(II)はたとえば以下に示す方法により得ることができる。

【化 2 2】

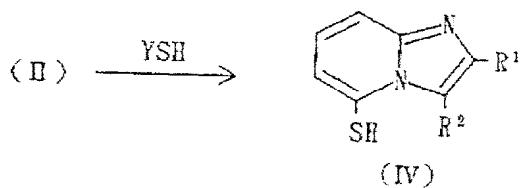


化合物(XIII)と(XIV)の反応は化合物(XIII)に対して化合物(XIV)を1当量ないし大過剰使用し、無溶媒下もしくは溶媒存在下、0～+200℃で行うことができる。この際、使用される溶媒としては、たとえば、水、あるいはメタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性の極性溶媒等が挙げられる。また、該反応に際しては脱酸剤として炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基を加えてもよい。反応時間は、通常10分間～7日間、好ましくは1時間～2日間である。化合物(IV)はたとえば以下に示す方法により得ることができる。

【化 2 3】

15

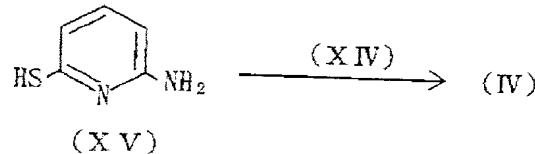
(i)



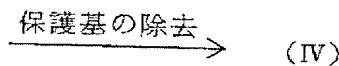
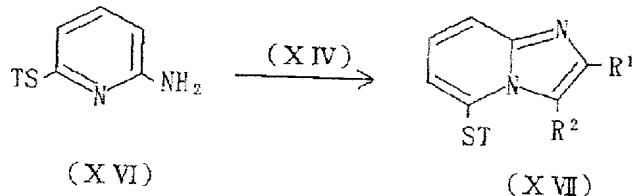
[式中、Yはナトリウムまたはカリウムを示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義]

【化24】

(ii)



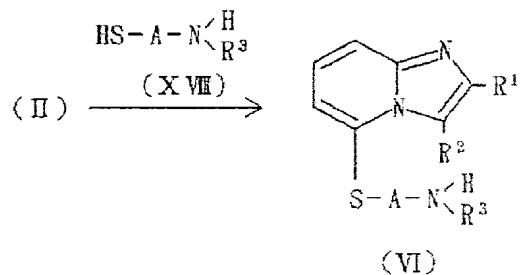
(iii)



[式中、Tはp-メトキシベンジル、ベンジル等の保護基を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義]

【0021】化合物(II)とYSHとの反応は前記A法における化合物(II)と(III)との反応と同様な条件下に行われる。化合物(XV)と(XIV)との反応は前記の化合物(XI)

(i)



[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同意義]

30 II)と(XIV)との反応と同様な条件下で行われる。化合物(XVI)と(XIV)との反応は前記の化合物(XIII)と(XIV)との反応と同様な条件下で行われる。化合物(VI)はたとえば以下に示す方法により得ることができる。

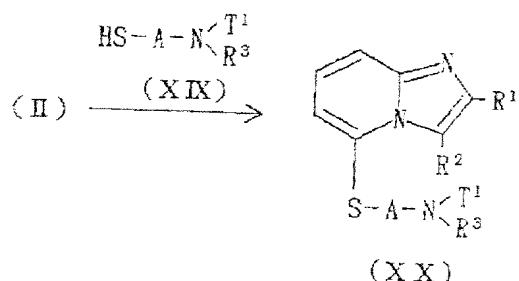
【化25】

31

【化26】

17

(ii)

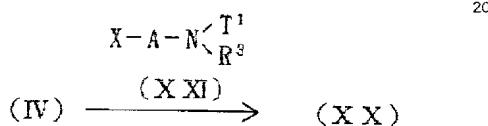


18

(VI)

[式中、 $T^1$ はベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、トリフルオロアセチル、トリチル、ベンジルなどのアミノ基の保護基を示し、A、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義]

【0022】

【化27】  
(並)

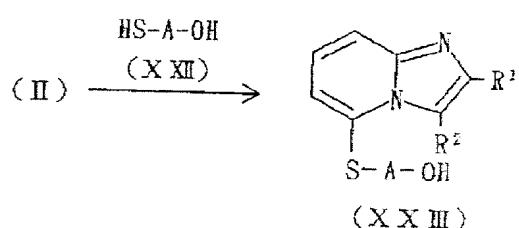
20

[式中、A、 $T^1$ および $R^3$ は前記と同意義であるが、さらに $-N\text{H}_2\text{R}^3$ がフタルイミドである場合を含む]

【化28】

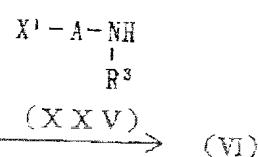
保護基の除去  
→ (VI)

(iv)



1)  $\text{OH}$ の $X^1$ への変換  
2)  $\text{R}^3\text{NH}_2$   
(XXIV)

(v)

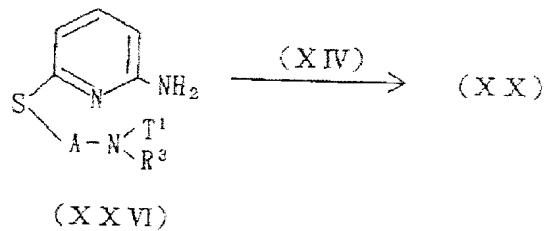


[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $X^1$ は前記と同意義]

【化29】

## 【化30】

(vi)

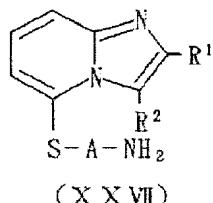


保護基の除去

[式中、A、R<sup>3</sup>およびT<sup>1</sup>は前記と同意義であるが、さらに-N T<sup>1</sup> R<sup>3</sup>がフタルイミドである場合を含む]

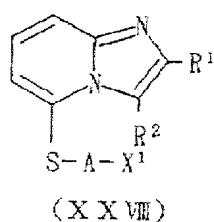
【0023】化合物(II)と(XVIII)との反応、化合物(I)I)と(XIX)との反応、化合物(IV)と(XXI)との反応、化合物(II)と(XXII)との反応、および化合物(IV)と(XXV)との反応は、前記A法における化合物(II)と(III)との反応と同様な条件下に行われる。化合物(XXIII)の水酸基のX<sup>1</sup>への変換は、X<sup>1</sup>がハロゲンの場合は、化合物(XXI)II)に三塩化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リンなどのリンハロゲン化物、赤リンとハロゲンあるいは塩化チオニルなどのハロゲン化剤を反応させることにより行われる。X<sup>1</sup>がトルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基である場合は化合物(XXII)II)にトルエンスルホニルクロリドまたはメタンスルホニルクロリドを反応させることにより得られる。これに

(i)



[式中、A、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義]

(ii)



[式中、A、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義] 化合物(XII)は、たとえば、以下に示す方法により得ることができる。

(i) X<sup>2</sup>がC<sub>1</sub>の場合、(VI)にホスゲンを反応させる。  
(ii) X<sup>2</sup>がフェノキシの場合、(VI)にクロル炭酸フェニルを反応させる。

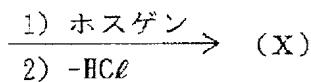
つづく化合物(XXIV)との反応は、無溶媒または適当な溶媒中、0～200°Cで行われる。これらの反応は、自体すべて公知の反応であり、公知の条件に準じて行うことができる。

【0024】化合物(XXVI)と(XIV)との反応は前記の化合物(XIII)と(XIV)との反応と同様な条件下で行われる。化合物(X)は、たとえば、以下に示す方法で得られる。

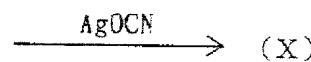
(i) 化合物(XXVII)にホスゲンを反応させた後、加熱し脱塩酸する。

(ii) 化合物(XXVIII)にシアノ酸銀を反応させる。これらの反応も、自体すべて公知の反応であり、公知の条件に準じて行うことができる。

## 【化31】



## 【化32】



(iii) X<sup>2</sup>がイミダゾリルの場合、(VI)にカルボニルジイミダゾールを反応させる。

これらの反応は、自体すべて公知の反応であり、公知の条件に準じて行うことができる。

【0025】前記保護基の除去反応は、自体すべて公知の反応であり、公知の条件に準じて行うことができる。

たとえば、メルカブト基の保護基としてのp-メトキシベンジル基はトリフルオロ酢酸中、酢酸第二水銀で処理し、ついで、硫化水素または2-メルカブトエタノールで処理することにより除去できる。ベンジル基は、アンモニア水、金属ナトリウムで除去できる。たとえば、アミノ基の保護基としてのベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基は触媒(パラジウムカーボン、酸化白金など)の存在下、溶媒中(例、アルコール、酢酸、水、テトラヒドロフランおよびこれらの混合溶媒など)、接触還元反応(反応温度、0～100°C)で除去できる。トリチル基、tert-ブロキシカルボニル基の場合、溶媒中(例、水、アルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、酸(例、塩酸、リン酸、硫酸などの鉱酸や、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸などの有機酸)の存在下、0～150°Cで除去できる。トリフルオロアセチル基は、アルカリ(例、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム水溶液)で処理することにより、容易に除去できる。タルイミド基は溶媒(例、メタノール、エタノール)中、ヒドラジン水和物と反応させることにより除去できる。上記の方法で得られる化合物(II)、(I-V)、(VI)、(X)、(XII)は、自体公知の下記のごとき分離精製手段により単離することもできるが、反応混合物のまま目的物(I)またはその塩の製造において原料として提供してもよい。尚、上記化合物中(III)、(V)、(VI)、(XIII)、(XIV)、(XVIII)、(XIX)、(XXI)、(XXII)、(XXIV)、(XXV)は、たとえば「新実験化学講座14巻、有機化合物の合成と反応I～V」(日本化学会編、丸善、東京)；「新実験化学講座15巻、酸化と還元I～II」(日本化学会編、丸善、東京)；「オーガニック・シンセシス(0rganic Syntheses)」(ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイティド(John Wiley and Sons, Inc.)、ニューヨーク(New York)；「ザイルハイマーズ・シンセティック・メソズ・オブ・オーガニック・ケミストリー(Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry)」(バーゼル(Basel)、ニューヨーク(New York)、カーガー(Karger))などに記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。反応混合物からの化合物(I)またはその塩の分離精製は通常の分離精製手段(例、抽出、濃縮、ろ過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー)に従い行われる。

【0026】本発明の化合物(I)またはその塩は血管新生阻害作用を有するので血管新生阻害剤、具体的に抗腫瘍剤、抗炎症剤、抗慢性関節リウマチ剤、抗糖尿病性網膜症剤などとして有用である。化合物(I)またはその塩は毒性が低いので、そのまま粉末剤として、または適当な剤形の医薬組成物として、哺乳動物(例、ヒト、ウサギ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、モルモット)に対して経口的または非経口的に投与することができる。投与量は投与対象、対象疾患、症状、投与ルートなどによつ

て異なるが、化合物(I)またはその塩を、たとえば、抗腫瘍剤として用いる際、該血管新生阻害剤は化合物(I)またはその塩を薬理学的に許容され得る担体と混合することにより得てもよい。化合物(I)またはその塩は点滴剤、注射剤、カプセル剤、錠剤、坐剤、液剤、エマルジョン、懸濁液およびその他の医薬として適切な剤形で用いることができる。非経口治療剤、たとえば、注射剤を製造する際には、等張化剤(例、グルコース、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウム等)、保存剤(例、ベンジルアルコール、クロロブタノール、パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル等)、抗凝固剤(例、デキストラン硫酸、ヘパリン等)および緩衝剤(例、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液等)等を用いてもよい。また、経口剤は、化合物(I)またはその塩を乳糖等と混合してカプセル剤あるいは公知の方法によって製造される糖衣錠等として用いられる。投与法は、たとえば、化合物(I)またはその塩を注射剤として非経口的に前記哺乳動物の患部、皮下、静脈内または筋肉内に約0.05～5.0mg/kg/日、好ましくは約0.2～2.0mg/kg/日、より好ましくは0.5～1.0mg/kg/日投与する。経口剤としては1日約0.1～5.0mg/kg/日、好ましくは、約1～1.0mg/kg/日、より好ましくは5～5.0mg/kg/日投与される。また、化合物(I)またはその塩は、外用剤としても用いることができる。たとえば、化合物(I)またはその塩を約0.01～2w/v%の濃度で等張液に溶解した液剤、または、1gあたり約0.1～5.0mg含有する軟膏剤として、前記哺乳動物の頭部、胸部、腹部、四肢などの患部を洗浄あるいは塗布することにより、これらの部位の腫瘍の予防および治療に用いることができる。

### 【0027】

【実施例】つぎに、参考例、製造例、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。尚、例中の室温は15～25°Cを示す。

#### 参考例1

5-[2-(メチルスルホニルオキシ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

5-[2-(ヒドロキシ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン9.71g(50ミリモル)とトリエチルアミン10.5ミリリットル(7.5,3ミリモル)の塩化メチレン30.0ミリリットル溶液に、氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロリド4.26ミリリットル(5.5ミリモル)を加え、氷冷下2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、目的物13.6g(定量的、褐色油状物)を得た。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.97(3H,s), 3.28(2H,t, J=6.4Hz), 4.35(2H,t, J=6.4Hz), 7.08(1H,dd, J=7, 1.2Hz), 7.18(1H,dd, J=8.8, 7Hz), 7.64(1H,m), 7.

7.3 (1 H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.91 (1 H, m)

【0028】参考例2

(1) 5-[2-(メチルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

5-[2-(メチルスルホニルオキシ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 2.18 g (8ミリモル)、トリエチルアミン 2.24ミリリットル (1.6ミリモル) および 4.0% メチルアミン-メタノール溶液 20ミリリットルのクロロホルム 20ミリリットル溶液を、3時間加熱還流した。反応液を 3 N-NaOH で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール/クロロホルム = 1:10)で精製し、目的物 7.81 mg (47.1%、淡褐色油状物)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.31 (1 H, br), 2.88 (2 H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.16 (2 H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.94 (1 H, dd,  $J = 7, 1$  Hz), 7.15 (1 H, dd,  $J = 9, 7$  Hz), 7.58 (1 H, dd,  $J = 9, 1$  Hz), 7.69 (1 H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.86 (1 H, s)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3290, 3105, 2930, 2850, 2790, 1655, 1615, 1530, 1490

参考例2(1)と同様にして下記の化合物を得た。

【0029】(2) 5-[2-(エチルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.11 (3 H, t,  $J = 7$  Hz), 1.88 (1 H, br), 2.70 (2 H, m), 2.90 (2 H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.15 (2 H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.94 (1 H, dd,  $J = 7, 1$  Hz), 7.16 (1 H, dd,  $J = 9, 7$  Hz), 7.59 (1 H, dd,  $J = 9, 1$  Hz), 7.70 (1 H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.87 (1 H, s)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3280, 3105, 2965, 2930, 2890, 2820, 1655, 1620, 1530, 1490

【0030】参考例3

5-[2-(アミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

5-[2-(アミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩 13.31 g (50ミリモル)のクロロホルム 200ミリリットル懸濁液を、3 N-水酸化ナトリウム 50ミリリットルで洗浄後、水層をクロロホルム抽出し、クロロホルム層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、目的物 9.63 g (99.7%、淡黄色油状物)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.67 (2 H, br), 2.95 (2 H, m), 3.08 (2 H, m), 6.95 (1 H, d,  $J = 7$  Hz), 7.15 (1 H, dd,  $J = 9.2, 7$  Hz), 7.59 (1 H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.71 (1 H, s), 7.88 (1 H, s)

【0031】参考例4

5-[3-(アミノ)プロピルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

10% (w/w) 水酸化カリウム 69.3 g (105ミリモル) とジメチルスルホキシド 50ミリリットルの混合溶液に、S-[3-(アミノ)プロピル]イソチオウレア・2臭化水素酸塩 8.85 g (39ミリモル) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に、5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 3.05 g (20ミリモル) を加え、室温で 1.5 時間攪拌後、65°C で 20 時間攪拌した。

10 反応液に水を加え、クロロホルム抽出後、1 N-水酸化ナトリウムで数回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、目的物 2.66 g (64.3%、淡黄色油状物)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (2 H, br), 1.80 (2 H, m), 2.85 (2 H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.08 (2 H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.91 (1 H, dd,  $J = 7, 1$  Hz), 7.16 (1 H, dd,  $J = 9, 7$  Hz), 7.58 (1 H, d,  $J = 9, 1$  Hz), 7.71 (1 H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.85 (1 H, d,  $J = 1.2$  Hz)

20 【0032】製造例1

(1) 5-[2-(メトキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物1)の合成

5-[2-(アミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.93 g (10ミリモル) とトリエチルアミン 1.53ミリリットル (11ミリモル) の塩化メチレン 30ミリリットル溶液に、氷冷攪拌下、クロロギ酸メチル 0.77ミリリットル (10ミリモル) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶出液:エタノール/酢酸エチル = 1:10)で精製し、目的物 1.68 g (66.9%、無色結晶)を得た。

融点 198.0-200.0°C

元素分析、C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S として、

計算値 C: 52.57, H: 5.21, N: 16.72.

実測値 C: 52.68, H: 5.22, N: 16.60

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.12 (2 H, m), 3.40 (2 H, m), 3.68 (3 H, s), 5.10 (1 H, br), 7.00 (1 H, d,  $J = 7$  Hz), 7.16 (1 H, dd,  $J = 9, 7$  Hz), 7.61 (1 H, d,  $J = 9$  Hz), 7.72 (1 H, s), 7.87 (1 H, s)

40 【0033】製造例1(1)と同様にして下記の化合物を得た。

(2) 5-[2-(エトキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物2)

融点 68-70°C

元素分析、C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S として、

計算値 C: 54.32, H: 5.70, N: 15.84

実測値 C: 54.43, H: 5.75, N: 15.83

50 【0034】(3) 5-[2-(プロピルオキシカルボニル

アミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物3)

融点 62-64°C

元素分析、C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

計算値 C; 55.89, H; 6.13, N; 15.04

実測値 C; 55.87, H; 6.09, N; 14.96

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92(3H, t, J = 7.4Hz), 1.62(2H, m), 3.14(2H, t, J = 6.6Hz), 3.42(1H, m), 4.01(1H, t, J = 6.6Hz), 5.07(1H, br), 7.02(1H, d, J = 7Hz), 7.17(1H, dd, J = 9, 7Hz), 7.60(1H, d, J = 9Hz), 7.71(1H, d, J = 1.2Hz), 7.86(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3210, 3025, 2965, 1695, 1620, 1545, 1490, 1275

【0035】(4) 5-[2-(ブチルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物4)

融点 75-76°C

元素分析、C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

計算値 C; 57.31, H; 6.53, N; 14.32

実測値 C; 57.32, H; 6.55, N; 14.23

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93(3H, t, J = 7Hz), 1.35(2H, m), 1.58(2H, m), 3.14(2H, t, J = 6.4Hz), 3.41(2H, m), 4.05(2H, t, J = 6.6Hz), 5.04(1H, br), 7.16(1H, dd, J = 9, 7Hz), 7.60(1H, d, J = 9Hz), 7.71(1H, d, J = 1.2Hz), 7.85(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3490, 3210, 2970, 1695, 1615, 1500, 1285

【0036】(5) 5-[2-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物5)

融点 80.0-81.0°C

元素分析、C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

計算値 C; 55.89, H; 6.13, N; 15.04

実測値 C; 55.85, H; 6.14, N; 14.96

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22(6H, d, J = 6.2Hz), 3.14(2H, t, J = 6.4Hz), 3.41(2H, m), 4.94(1H, br), 7.02(1H, d, J = 7Hz), 7.17(1H, dd, J = 9, 7Hz), 7.61(1H, d, J = 9, 7Hz), 7.71(1H, d, J = 1.4Hz), 7.86(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3220, 3025, 2970, 1705, 1630, 1545, 1300, 1240

【0037】(6) 5-[2-(イソブチルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物6)

融点 75-76°C

元素分析、C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

計算値 C; 57.31, H; 6.53, N; 14.32

実測値 C; 57.29, H; 6.53, N; 14.41

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91(6H, d, J = 6.8Hz), 1.89(1H, m), 3.14(2H, t, J = 6.4Hz), 3.42(2H, m), 3.84(2H, t, J = 6.6Hz), 5.15(1H, br), 7.01(1H, d, J = 7Hz), 7.16(1H, dd, J = 9, 7Hz), 7.59(1H, d, J = 9Hz), 7.70(1H, d, J = 1.2Hz), 7.85(1H, s)

【0038】(7) 5-[2-(アリルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物7)

融点 72.5-73.5°C

元素分析、C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

計算値 C; 56.30, H; 5.45, N; 15.15

実測値 C; 56.34, H; 5.44, N; 15.04

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.15(2H, t, J = 6.4Hz), 3.43(2H, m), 4.56(2H, m), 5.07(1H, br), 5.18-5.36(2H, m), 5.90

(1H, m), 7.02(1H, d, J = 7Hz), 7.17(1H, dd, J = 9, 7Hz), 7.61(1H, d, J = 9Hz), 7.72(1H, d, J = 1.4Hz), 7.86(1H, m)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3205, 3020, 1700, 1625, 1570, 1490, 1270

【0039】(8) 5-[2-[2,2,2-(トリクロロ)エトキシカルボニルアミノ]エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物8)

融点 113.0-114.0°C

元素分析、C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>3</sub>として、

計算値 C; 39.10, H; 3.28, N; 11.4

実測値 C; 39.23, H; 3.27, N; 11.25

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.17(2H, t, J = 6.4Hz), 3.48(2H, m), 4.73(2H, s), 5.52(1H, br), 7.03(1H, d, J = 7Hz), 7.17(1H, dd, J = 9, 7Hz), 7.62(1H, d, J = 9Hz), 7.71(1H, d, J = 1.2Hz), 7.87(1H, m)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3195, 2975, 1725, 1615, 1545, 1485, 1260, 1210

【0040】(9) 5-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物9)

融点 52.0-53.0°C

元素分析、C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

計算値 C; 62.36, H; 5.23, N; 12.83

実測値 C; 62.34, H; 5.22, N; 12.75

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.14(2H, t, J = 6.4Hz), 3.43(2H, m), 5.09(2H, s), 5.17(1H, br), 6.99(1H, d, J = 6.8Hz), 7.13(1H, dd, J = 9.2, 6.8Hz), 7.35(5H, s), 7.59(1H, d, J = 9.2Hz), 7.69(1H, s), 7.

50

8.4 (1 H, s)

【0041】 (10) 5-[2-[(9-フルオレニル)メチルオキシカルボニルアミノ]エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物10)

融点 105.0-108.0°C

元素分析、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S・0.4H<sub>2</sub>Oとして、

計算値 C; 69.07, H; 5.05, N; 9.67

実測値 C; 69.14, H; 5.23, N; 9.96

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.13 (2 H, t, J = 6 Hz), 3.42 (2 H, m), 4.21 (1 H, t, J = 6.6 Hz), 4.43 (2 H, d, J = 6.6 Hz), 5.17 (1 H, br), 7.01 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 7.15 (1 H, dd, J = 8.6, 7.4 Hz), 7.29-7.46 (4 H, m), 7.53-7.65 (3 H, m), 7.60-7.87 (4 H, m)IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3205, 3020, 1710, 1625, 1550, 1485, 1450, 1270

【0042】 (11) 5-[2-(フェノキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物11)

融点 96.0-97.0°C

元素分析、C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

計算値 C; 61.32, H; 4.82, N; 13.41

実測値 C; 61.35, H; 4.86, N; 13.30

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3200, 3005, 1725, 1615, 1555, 1485, 1270, 1210

【0043】 (12) 5-[2-(N-メチル-N-イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物12)

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02-1.35 (6 H, m), 2.91 (3 H, s), 3.05-3.26 (2 H, m), 3.38-3.60 (2 H, m), 4.89 (1 H, m), 7.01 (1 H, br), 7.18 (1 H, dd, J = 9, 7 Hz), 7.60 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.71 (1 H, s), 7.84 (1 H, s)IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3220, 3025, 2970, 1705, 1630, 1545

【0044】 (13) 5-[2-(N-エチル-N-イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物13)

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95-1.35 (9 H, m), 3.02-3.68 (6 H, m), 4.90 (1 H, m), 7.04 (1 H, m), 7.19 (1 H, dd, J = 9, 7 Hz), 7.60 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.72 (1 H, s), 7.83 (1 H, s)IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3220, 3025, 2970, 1705, 1630, 1545

【0045】 (14) 5-[3-(メトキシカルボニルアミノ)プロピルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物14)

融点 69.0-70.0°C

元素分析、C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

計算値 C; 54.32, H; 5.70, N; 15.84

実測値 C; 54.48, H; 5.74, N; 15.72

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85 (2 H, m), 3.02 (2 H, t, J = 7 Hz), 3.32 (2 H, m), 3.67 (3 H, s), 4.85 (1 H, br), 6.91 (1 H, dd, J = 7, 1.2 Hz), 7.15 (1 H, dd, J = 9, 7 Hz), 7.58 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.70 (1 H, d, J = 1.2 Hz), 7.84 (1 H, s)

10 【0046】 (15) 5-[3-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)プロピルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物15)

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 1.85 (2 H, m), 3.03 (2 H, m), 3.31 (2 H, m), 4.82 (1 H, br), 4.90 (1 H, heptet, J = 6.2 Hz), 6.90 (1 H, dd, J = 7, 1 Hz), 7.15 (1 H, dd, J = 9, 7 Hz), 7.57 (1 H, m), 7.69 (1 H, d, J = 1.4 Hz), 7.84 (1 H, m)IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3210, 3025, 2965, 1695, 1620, 1545, 1490, 1275

20 【0047】 (16) 5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ビペリジルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物16)

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9 H, s), 1.50-1.98 (4 H, m), 2.90 (2 H, m), 3.36 (1 H, m), 3.98 (2 H, m), 7.03 (1 H, dd, J = 7, 1.2 Hz), 7.15 (1 H, dd, J = 9, 7 Hz), 7.64 (1 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 1.2 Hz), 7.96 (1 H, m)

30 【0048】 (17) 5-[1-(イソプロピルオキシカルボニル)-4-ビペリジルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物17)

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 1.50-1.98 (4 H, m), 2.94 (2 H, m), 3.37 (1 H, m), 4.03 (2 H, m), 4.91 (1 H, heptet, J = 6.2 Hz), 7.03 (1 H, dd, J = 7, 1.2 Hz), 7.16 (1 H, dd, J = 9, 7 Hz), 7.65 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.71 (1 H, d, J = 1.2 Hz), 7.97 (1 H, s)

40 【0049】 製造例2

(1) 3-ブロモ-5-[2-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物18)の合成

5-[2-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 27.9 mg (1ミリモル)のクロロホルム 5ミリリットル溶液に、N-ブロモスクシンイミド 18.7 mg (1.05ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル)で精製し、

目的物 296 mg (82.7 %, 無色結晶)を得た。

融点 103.0-104.0°C

元素分析、 $C_{13}H_{16}N_3O_2SBr$ として、

計算値 C; 43.58, H; 4.50, N; 11.73

実測値 C; 43.60, H; 4.53, N; 11.74

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.2 Hz), 3.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.42 (2H, m), 4.90 (1H, heptet, J = 6.2 Hz), 4.96 (1H, br), 7.00 (1H, dd, J = 7, 1.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.8, 7 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz), 7.59 (1H, s)

製造例2(1)と同様にして下記の化合物を得た。

【0050】(2)3-クロロ-5-[2-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物19)

融点 113.0-114.0°C

元素分析、 $C_{13}H_{16}N_3O_2SCl \cdot 0.2H_2O$ として、

計算値 C; 49.19, H; 5.21, N; 13.24

実測値 C; 49.38, H; 5.26, N; 13.22

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.4 Hz), 3.12 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.43 (2H, m), 4.90 (1H, heptet, J = 6.4 Hz), 4.96 (1H, br), 6.99 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.8, 7.2 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz), 7.54 (1H, s)

【0051】製造例3

5-[2-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]-3-モルホリノメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物20)の合成

37%ホルマリン水溶液210 mg (2.59ミリモル)の酢酸2ミリリットル溶液に氷冷下モルホリン226マイクロリットル(2.59ミリモル)を加え、室温で45分間攪拌した。5-[2-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン651 mg (2.33ミリモル)を加え、60°Cで2時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をクロロホルムで希釈し、1N-NaOH水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶出液:エタノール/酢酸エチル=1:10)で精製し、目的物442 mg (50.1 %, 淡褐色固体)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.56 (4H, m), 3.26 (2H, m), 3.

(1) 化合物5

(2) 乳糖

(3) トウモロコシでん粉

(4) カルボキシメチルセルロースカルシウム

(5) ステアリン酸マグネシウム

1000 錠

(1)、(2)、(3)の全量および30 gの(4)を水

50

3.6 (2H, m), 3.69 (4H, m), 4.10 (2H, s), 4.59 (1H, heptet, J = 6.2 Hz), 6.85 (1H, br), 7.01 (1H, d, J = 5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.6, 6.6 Hz), 7.51 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz)

【0052】製造例4

5-[2-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩(化合物21)の合成

5-[2-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン279 mg (1ミリモル)のメタノール(10ミリリットル)溶液を塩化水素-メタノールで処理した。溶媒留去後、残留物をイソプロパノール-酢酸エチル-エーテルで結晶化した。エーテル洗浄、乾燥後、目的物290 mg (92.1 %, 無色結晶)を得た。

融点 145-150°C

元素分析、 $C_{13}H_{17}N_3O_2S \cdot HCl$ として、

計算値 C; 49.44, H; 5.74, N; 13.30

実測値 C; 49.51, H; 5.64, N; 13.14

【0053】製造例5

5-[4-(イソプロピルオキシカルボニルアミノ)ブチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物22)の合成

5-[4-(アミノ)ブチルチオ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン370 mg (1.67ミリモル)とトリエチルアミン0.35ミリリットル(2.51ミリモル)の塩化メチレン20ミリリットルに、氷冷攪拌下、クロロギ酸イソプロピル0.25 g (2.04ミリモル)を加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル)で精製し、目的物215 mg (41.8 %, 淡黄褐色油状物)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.72 (4H, m), 3.02 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.66 (1H, br), 4.90 (1H, hept, J = 6.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9, 7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9 Hz), 7.70 (1H, m), 7.84 (1H, m)

【0054】実施例1

50 g

100 g

15 g

44 g

1 g

210 g

(1)、(2)、(3)の全量および30 gの(4)を水で練合し、真空乾燥後製粒を行った。この製粒粉末に1

4 g の (4) および (5) 1 g を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠当たり (1) 50 mg を含有する錠剤 1000 個を製造した。

【0055】実施例2

つぎの成分を均一に練り合わせて軟膏を調整した。

化合物5	0.5 g
流動パラフィン	1 g
白色ワセリン	適量
全量	100 g

【0056】実施例3

(1) 化合物5	1 g
(2) カカオ脂	19 g
(1) と (2) の全量を約 60°C の水浴上で練合し、坐剤型の中に入れ、冷却し、1個 2 g の坐剤 10 個を製造した。	

【0057】実施例4

(1) 化合物5	10 g
(2) 乳糖	4.5 g
(3) トウモロコシでん粉	4.5 g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1000 カプセル 20 g  
全ての成分をよく混合し、適当なゼラチンカプセルに充填することにより、1カプセル当たり (1) 100 mg を含有するカプセル 100 個を製造した。

【0058】実施例5

つぎの成分を混合溶解してアンプル注射剤を調整した。  
アンプル当たり

化合物21	50 mg
塩化ナトリウム	18 mg
注射用蒸留水	適量
全量	2ミリリットル

【0059】試験例1

内皮細胞の増殖に及ぼす目的化合物の作用  
この実験はヒト臍帯静脈由来の内皮細胞 (H U V E 細胞) を用いて行った。2 × 10<sup>3</sup> 個の H U V E 細胞を G I T 培地 (日本製薬) に 2.5% F B S (ウシ胎仔血清) を加えた完全培地に懸濁し、96 孔マイクロタイターブレートに分注し、5% 炭酸ガス - 7% 酸素 - 88% 窒素混合雰囲気中、37°C の温度で培養した。24 時間後、終濃度 2 ng / ミリリットルのヒト組み換え型 basic F G F (内皮細胞増殖因子) を加え、さらに試験化合物を加えて、3 日間培養した。培養後、H U V E 細胞の増殖率を M T T 法 [キャンサー・トリートメント・レポート (Cancer Treatment Reports)、71巻、1141-1149、1987年] で測定した。試験化合物はヒト臍帯内皮細胞の増殖を抑制した。試験化合物の I C<sub>50</sub> 値 (内皮細胞増殖を 50% 阻害する試験化合物の濃度) を H U V E 細胞の増殖曲線から求め、下表に示した (試験化合物の番号は製造例における化合物番号を示す)。

試験化合物	I C <sub>50</sub> (μM)
1	18
2	7
3	27
5	4
7	29
8	12
10	43
18	20
19	6
21	5

この表に示すとく、本発明の化合物はすぐれた内皮細胞増殖抑制作用を有する。

【0060】試験例2

ウシ動脈血管内皮細胞の増殖に及ぼす目的化合物の作用  
この実験はウシ大動脈由来の内皮細胞 (B A E 細胞) を用いて行った。5 × 10<sup>3</sup> 個の B A E 細胞を、ダルベッコ変法イーグル最小必要培地 (D-M E M 培地) に 5% F B S (ウシ胎仔血清) を加えた完全培地に懸濁し、96 孔マイクロタイターブレートに分注し、5% 炭酸ガス - 95% 空気混合雰囲気中 37°C の温度で培養した。24 時間後、終濃度 2 ng / ミリリットルのヒト組換型ベイシック (basic) F G F (内皮細胞増殖因子) を加え、さらに試験化合物を加えて、3 日間培養した。培養後、B A E 細胞の増殖率を M T T 法 [キャンサー・トリートメント・レポート (Cancer Treatment Reports)、71巻、1141-1149、1987年] で測定した。試験化合物はウシ動脈血管内皮細胞の増殖を抑制した。化合物 1 の I C<sub>50</sub> 値 (内皮細胞増殖を 50% 阻害する試験化合物の濃度) は 48 μM であった。

【0061】試験例3

ヒト臍帯静脈内皮細胞のホルボールエステルによる増殖に及ぼす目的化合物の作用

この実験はヒト臍帯静脈由来の内皮細胞 (H U V E 細胞) を用いて行った。2 × 10<sup>3</sup> 個の H U V E 細胞を G I T 培地 (日本製薬) に 2.5% F B S (ウシ胎仔血清) を加えた完全培地に懸濁し、96 孔マイクロタイターブレートに分注し、5% 炭酸ガス - 7% 酸素 - 88% 窒素混合雰囲気中、37°C の温度で培養した。24 時間後、終濃度 1 nM の 1,2-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (T P A) を加え、さらに試験化合物を加えて、3 日間培養した。培養後、H U V E 細胞の増殖率を M T T 法 [キャンサー・トリートメント・レポート (Cancer Treatment Reports)、71巻、1141-1149、1987年] で測定した。試験化合物はヒト臍帯内皮細胞のホルボールエステル (T P A) による増殖を抑制した。化合物 1 の I C<sub>50</sub> 値 (内皮細胞増殖を 50% 阻害する試験化合物の濃度) は 15 μM であった。

【0062】試験例4

ホルボールエステルによる細胞内カルシウム濃度上昇に

## 対する目的化合物の阻害作用

4  $\mu$  Mフラー2（同仁化学研究所）を負荷させカバーグラス上に培養したウシ大動脈内皮細胞（B A E 細胞）を、2.5ミリリットルのヘペス緩衝液（pH 7.5）を入れた石英キュベット内に挿入した。この際、励起光の入射方向と45°の対角面にカバーグラスがくるように固定した。蛍光測定は、日立製作所製分光蛍光光度計F-4000にて測定し、340 nmおよび380 nmで励起し、505 nmの蛍光を記録した。F<sub>max</sub>はカルシウム・イオノフォアであるイオノマイシン2 uM（カルバイロチエン社）にて、F<sub>min</sub>はカルシウム・イオンのキレート剤であるEGTA 8 mMにて求めた。細胞内カルシウムイオン濃度 [Ca<sup>++</sup>]<sub>i</sub>は、K<sub>d</sub> = 2.4 nMとしてツエンらの式、

[Ca<sup>++</sup>]<sub>i</sub> = K<sub>d</sub> × (F - F<sub>min</sub>) / (F<sub>max</sub> - F) を補正した式である以下の式により算出した。

[Ca<sup>++</sup>]<sub>i</sub> = K<sub>d</sub> × (R - R<sub>min</sub>) × S<sub>f2</sub> / (R<sub>max</sub> - R) × S<sub>b2</sub>、

R = {D(W<sub>1</sub>) - Autof<sub>1</sub>} / {D(W<sub>2</sub>) - Autof<sub>2</sub>}、ここで、D(W<sub>1</sub>)：励起波長W<sub>1</sub>の測定値、D(W<sub>2</sub>)：励起波長W<sub>2</sub>の測定値、Autof<sub>1</sub>：W<sub>1</sub>における自家蛍光、Autof<sub>2</sub>：W<sub>2</sub>における自家蛍光、R<sub>min</sub>：ゼロCa<sup>++</sup>におけるR = F<sub>min</sub>(W<sub>1</sub>) / F<sub>min</sub>(W<sub>2</sub>)、R<sub>max</sub>：飽和Ca<sup>++</sup>濃度にお

けるR = F<sub>max</sub>(W<sub>1</sub>) / F<sub>max</sub>(W<sub>2</sub>)、S<sub>f2</sub> : W<sub>2</sub>におけるCa<sup>++</sup>フリー状態の蛍光強度、S<sub>b2</sub> : W<sub>2</sub>におけるCa<sup>++</sup>結合状態の蛍光強度である。実験は種々の濃度の試験化合物をキュベット内の溶液に添加し、5分間のインキュベートを行った後、終濃度2 nMの1,2-オーテトラデカノイルホルボール13-アセテート(TPA)を加え、蛍光強度の変化を観察した。試験化合物は、このホルボールエステル(TPA)による細胞内カルシウム濃度の上昇を阻害することがわかった。化合物1の濃度の変化に対する阻害活性の変化を下表に示す。

ホルボールエステルによる細胞内カルシウム濃度の上昇に対する化合物1の阻害活性

化合物濃度 (M)	阻害活性 (%)
8 × 10 <sup>-6</sup>	100
8 × 10 <sup>-7</sup>	88
8 × 10 <sup>-8</sup>	81

## 【0063】

【発明の効果】本発明化合物(I)およびその塩を含有する血管新生阻害剤は優れた作用を有し、この作用に基づきヒトおよび哺乳動物における腫瘍、慢性関節リウマチなどに対する治療、予防剤などの医薬として有用である。

## フロントページの続き

(51) Int.C1.<sup>5</sup>  
A 6 1 K 31/435  
// C 0 7 D 471/04

識別記号 庁内整理番号  
A D U 7252-4C  
1 0 8 E 8415-4C

F I

技術表示箇所